



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares)



Target volumes in cervical lymphadenopathies of unknown primary: Toward a selective customized approach? On behalf of REFCOR

I. Troussier^a, B. Barry^b, A.C. Baglin^c, A. Leysalle^d, F. Janot^e, B. Baujat^f, N. Fakhry^g, X.S. Sun^h, P.Y. Marcyⁱ, X. Dufour^k, R.J. Bensadoun^a, J. Thariat^{d,j,*}

^a Service d'oncologie radiothérapie, PRC, CHU de la Milétrie, 2, rue de la Milétrie, BP 557, 86021 Poitiers cedex, France

^b Service de chirurgie tête et cou, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^c Service d'anatomopathologie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^d Service de radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^e Service de chirurgie tête et cou, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^f Service de chirurgie tête et cou, CHU Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^g Service de chirurgie tête et cou, CHU Timone, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^h Service de radiothérapie, centre hospitalier Émile-Muller, 20, avenue du Dr-René-Laennec, 68100 Mulhouse, France

ⁱ Service de radiologie, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^j Institut universitaire de la face et du cou, université de Nice Sophia-Antipolis, 33, avenue Valombrose, 06189 Nice, France

^k Service de chirurgie tête et cou, CHU de la Milétrie, 2, rue de la Milétrie, BP 557, 86021 Poitiers cedex, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Reçu le 10 juin 2013

Reçu sous la forme révisée

le 27 juin 2013

Accepté le 3 juillet 2013

Mots clés :

Adénopathie cervicale

Primitif inconnu

Cancer

ORL/voies aérodigestives supérieures

Radiothérapie

Curage

Carcinome épidermoïde

RÉSUMÉ

L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer les pratiques en cas de métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé, en termes d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires et de les discuter afin de définir une stratégie personnalisée de sélection des volumes à irradier. Une recherche de la littérature a été réalisée avec les mots clés suivants : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde. Les adénopathies cervicales (carcinomes épidermoïdes dans plus des deux tiers des cas) de primitif inconnu après confirmation diagnostique font l'objet d'un bilan étiologique, une scanographie, une TEP-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG), une panendoscopie et une amygdalectomie. Dans un certain nombre de situations cliniques, les métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé sont traitées par curage et irradiation ganglionnaire et muqueuse non sélective étendue du nasopharynx à l'hypopharynx afin de contrôler la maladie ganglionnaire et de prévenir l'émergence d'un cancer primitif métachrone à partir d'un cancer infraclinique lors du diagnostic d'adénopathie. Il pourrait être justifié du fait de la morbidité majeure de proposer une sélection des volumes cibles ganglionnaires et muqueux par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité plutôt qu'une irradiation étendue systématique sur la base de quatre critères décisionnels essentiels : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut selon les papillomavirus humains (HPV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV), les données immunohistochimiques avec les variants histologiques. Il ne s'agit pas de proposer une recommandation en l'absence de niveau de preuve suffisant mais de repositionner le problème de ces irradiations panmuqueuses, associées à une importante toxicité, et en conséquence de proposer une redéfinition sélective personnalisée des volumes cibles. Ces critères de décision devront être évalués prospectivement au regard de l'indice thérapeutique obtenu.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jthariat@hotmail.com (J. Thariat).

A B S T R A C T

Keywords:

Cervical lymph node metastases
 Unknown primary
 Head and neck
 Radiotherapy
 Neck dissection
 Squamous cell carcinoma

The treatment of carcinomas of unknown primary revealed by cervical lymphadenopathy is based on neck dissection and nodal and pan-mucosal irradiation to control the neck and avoid the emergence of a metachronous primary. The aim of this review was to assess diagnostic and therapeutic approaches and criteria that may be used for a customized selective approach to avoid severe toxicities of pan-mucosal irradiation. A literature search was performed with the following keywords: cervical lymphadenopathy, unknown primary, upper aerodigestive tract, cancer, radiotherapy, squamous cell carcinoma, variants. The diagnostic workup includes a head and neck scanner or MRI, (¹⁸F)-FDG PET CT, a panendoscopy and tonsillectomy. Squamous cell carcinoma represents over two thirds of cases. The number of metastatic cervical nodes, nodal level, and histological variant (associated with HPV/EBV status) may determine the primary site origin and might be weighted for the determination of radiation target volumes on a multidisciplinary basis. A selective customized approach is relevant to decrease radiation toxicity only if neck and mucosal control is not impaired. Although no recommendation can yet be made in the absence of sufficient level of evidence, the relevance of systematic pan-mucosal irradiation appears questionable in a number of clinical situations. Accordingly, a customized selective redefinition of target volumes may be discussed and be prospectively evaluated in relation to the therapeutic index obtained.

© 2013 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La première métastase ganglionnaire cervicale de site primitif inconnu (ou *carcinoma of unknown primary* [CUP]) a été décrite en 1957 [1]. Les métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu ont actuellement une incidence annuelle de l'ordre de 0,34 cas pour 100 000/an et représentent 3 % des cancers des voies aérodigestives supérieures. Parmi ces métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu, 75 % ou plus sont des carcinomes épidermoïdes généralement sans autre précision de sous-type histologique et 15–20 % sont des carcinomes indifférenciés. Les adénopathies cervicales de primitif inconnu (autrement désignées sans porte d'entrée retrouvée) posent plusieurs questions tant sur le bilan diagnostique et étiologique que sur la prise en charge. Après confirmation diagnostique (par cytoponction), un bilan étiologique comprenant une scanographie, une TEP-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG), une panendoscopie et une amygdaléctomie, est réalisé à la recherche d'un primitif.

Les métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu sont historiquement traitées par curage et irradiation ganglionnaire et muqueuse non sélective étendue du nasopharynx à l'hypopharynx. Il s'agit en effet de contrôler la maladie ganglionnaire et de prévenir l'émergence d'un cancer primitif métachrone en traitant un cancer encore infraclinique au niveau des muqueuses des voies aérodigestives incidence d'un cancer primitif métachrone est estimée à 25 % en l'absence d'irradiation, contre 4–11 % après irradiation [2–4] (sous réserve de deuxième cancers primitifs, potentiellement inclus dans ces données, mais définis néanmoins comme apparaissant cinq ans après le premier cancer).

La morbidité d'une irradiation ganglionnaire cervicale bilatérale et muqueuse du nasopharynx à l'hypopharynx inclus est majeure. L'expérience clinique montre que parmi les patients survivant à long terme après ces irradiations étendues, les séquelles laryngées et musculaires par la fibrose des tissus peuvent aboutir à des trachéotomies et/ou des gastrostomies d'alimentation chez des patients dont le larynx n'est plus fonctionnel ou qui souffrent d'une sténose post-radique de la bouche œsophagienne. Il est donc justifié de proposer une sélection des volumes cibles ganglionnaires et muqueux plutôt que d'une irradiation étendue systématique. Du fait de la rareté des métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu, le niveau de preuve n'est actuellement basé que sur des études rétrospectives n'incluant généralement que des séries de moins de 100 patients. De plus, une description précise de l'étendue du curage et des volumes irradiés est rarement fournie dans les publications. Nous avons analysé les pratiques dans la littérature en cas de métastase ganglionnaire cervicale de site

primitif inconnu en termes d'irradiation des muqueuses et ganglionnaires et les discutons à la lumière des critères histocliniques qui permettraient de mieux sélectionner de façon personnalisée les volumes à irradier. Cette approche implique une analyse de l'histoire clinique des cancers des voies aérodigestives supérieures où un primitif muqueux draine préférentiellement vers certains territoires ganglionnaires et vice versa un territoire ganglionnaire atteint suggère l'origine du primitif. Cette approche implique également de prendre en compte les spécificités de sites muqueux associés à certains sous-types histologiques, et notamment des variants des carcinomes épidermoïdes classiques. Elle doit aussi intégrer des changements épidémiologiques comme celui lié à l'incidence croissante des cancers liés aux virus oncogènes des papillomavirus humains (*human papilloma virus* [HPV]) et à la prévalence du virus d'Epstein-Barr (EBV) qui, en dépit de leur pronostic plus favorable, ont volontiers une présentation initiale ganglionnaire.

Il ne s'agit pas de proposer une recommandation en l'absence de niveau de preuve suffisant mais de repositionner le problème de ces irradiations pan-muqueuses, associées à une importante toxicité, et en conséquence de proposer une redéfinition sélective personnalisée des volumes cibles. Ces critères de décision devront être évalués prospectivement au regard de l'indice thérapeutique obtenu.

2. Méthodes

Une recherche de la littérature française et anglaise a été réalisée avec les mots clés suivants : adénopathie cervicale, primitif inconnu, cancer, ORL/voies aérodigestives supérieures, radiothérapie, curage, carcinome épidermoïde.

3. Résultats et discussion

Le terrain est toujours pris en compte dans les décisions de traitement car en cas d'intoxication alcoolotabagique, la probabilité d'apparition d'un deuxième primitif après rémission d'une métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé est supérieure à 10 %. La complexification et l'excès de morbidité associés à un nouveau traitement en terrain irradié incitent à limiter les indications d'irradiation. Inversement, des éléments en faveur d'un cancer lié au papillomavirus humain chez un non-fumeur, compte tenu du pronostic plus favorable relatif de ces cancers, ne doivent pas pousser vers une intensification thérapeutique (volumes larges) mais plutôt faire proposer des stratégies sélectives et économes en termes de volumes et doses d'irradiation. Dans les deux cadres

nosologiques liés au terrain, il apparaît donc qu'une approche sélective bien évaluée est pertinente.

3.1. Bilan diagnostique/confirmation anatomocytopathologique

Devant une adénomégalie suspecte sans anomalie muqueuse ou cutanée à l'examen clinique (mode de révélation de 90 % ou plus des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé), le bilan diagnostique et étiologique nécessite une confirmation cyto- logique et/ou histologique. Une cytoponction à l'aiguille fine est généralement réalisée sous contrôle clinique en cas d'adénopathie palpable, ou sous contrôle échographique, de première intention devant une adénopathie cervicale sans cause évidente. La sensibilité et la spécificité d'une cytoponction sont de l'ordre de 90 % pour des équipes entraînées. En cas de métastase kystique, le taux de faux négatifs peut dépasser 40 % et il convient de ponctionner sous échographie la paroi ganglionnaire solide (de l'ordre de 2 mm d'épaisseur) pour augmenter les performances de cet examen. Une cervicotomie avec adénectomie ou un curage diagnostique peut être nécessaire ; une biopsie ganglionnaire ne saurait être recommandée.

Après confirmation diagnostique anatomocytopathologique, le bilan étiologique réalisé à la recherche d'un primitif repose plusieurs modalités dont un scanner et/ou une IRM de la tête et du cou. Une TEP-scanographie au (^{18}F)-FDG est réalisée, idéalement avant tout geste invasif (hors cytoponction) et notamment avant la réalisation de biopsies muqueuses (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], *guidelines* 2012). Lorsque la TEP-scanographie n'est pas réalisée avant les biopsies, un délai supérieur ou égal à trois semaines est généralement requis pour limiter le taux de faux positifs ; ce délai ne devant néanmoins pas faire retarder inutilement la prise en charge. Le taux de détection d'un cancer primitif par TEP-scanographie est de 15 à 45 %, ces valeurs dépendant de l'exhaustivité du bilan préalable et de l'association à un scanner. Une panendoscopie des voies aérodigestives supérieures est réalisée sous anesthésie générale. Elle permet dans le même temps la réalisation d'une amygdalectomie systématique, au minimum homolatérale (taux de détection de 18 à 45 %), voire bilatérale (taux de détection du côté opposé à l'adénopathie de 10 à 23 %). Des biopsies étagées systématiques, du nasopharynx à l'oropharynx, ne sont plus recommandées mais des biopsies de la base de langue peuvent se discuter en cas d'hypertrophie ou au cas par cas. La mise en évidence d'un carcinome in situ ou de dysplasie doit faire réitérer les recherches ou conclure à une métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé, sauf en cas de présomption forte laissée à l'appréciation des médecins référents.

Le taux de détection avec la scanographie seule était de 15 à 20 % dans les années 1990 (Million, 1994). La rentabilité de la démarche diagnostique avec le conjonction des modalités suscitées est depuis les années 2000 de 60 à 98 % [5–7]. Les développements de l'anatomopathologie (immuno-histochimie et techniques d'hybridation) ont également contribué à améliorer encore les performances de la démarche diagnostique à la recherche du primitif en cas de métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé.

3.2. Prédiction du site primitif

L'émergence d'un cancer primitif métachrone est actuellement de l'ordre de 10 % dans les cinq années qui suivent le diagnostic de métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé. Elle a diminué au cours du temps probablement du fait de l'amélioration des performances de l'imagerie initiale. Ce pourcentage correspond aussi à l'émergence d'un deuxième cancer des voies aérodigestives supérieures chez des patients ayant eu un premier cancer dans cette localisation, le plus souvent lié au terrain alcoolotabagique.

Au-delà de cinq ans, la terminologie voudrait qu'il s'agisse plutôt d'un deuxième cancer primitif. Cependant, la distinction entre un cancer primitif métachrone et un deuxième cancer primitif est à ce jour impossible. Le développement d'outils moléculaires et génomiques permettra peut-être d'identifier des profils comparatifs (sous réserve de l'évolution clonale et de l'hétérogénéité tumorale). La détermination probabiliste du site primitif repose donc actuellement sur plusieurs critères tels que le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, et plus récemment le statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr ainsi que le sous-type histologique. Ces deux derniers critères étant désormais intégrés dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Cette démarche doit idéalement être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

3.2.1. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du niveau ganglionnaire

En cas d'adénopathie cervicale révélatrice isolée, le primitif est amygdalien ou situé dans la base de langue dans 90 %. Après examen clinique, environ 30 % des adénopathies restent de primitif inconnu. Les niveaux les plus souvent atteints sont dans l'ordre décroissant II (IIa en particulier), III et IV. Néanmoins, 50 % des adénopathies sus-claviculaires proviennent d'un cancer primitif sous-claviculaire (poumon, sein, digestif, gynécologique). L'atteinte des métastases ganglionnaires cervicales de site primitif inconnu est bilatérale dans moins de 10 % des cas [8–11]. La dissémination métastatique des cancers des voies aérodigestives supérieures vers les ganglions lymphatiques cervicaux suit des voies prévisibles, excepté chez des patients déjà opérés ou irradiés dans la région cervicale [12,13]. D'après les études de corrélations anatomochirurgicales, une adénopathie du niveau I indiquerait en premier lieu une atteinte de la cavité buccale, une adénopathie du niveau IIa, un cancer oropharyngé (amygdales palatines, base de langue), une adénopathie du niveau III un cancer hypopharyngé, une adénopathie du niveau V ou IIb ou rétro-pharyngée, un cancer du nasopharynx [9,14]. Une atteinte du niveau VI (ganglion delphien) est le plus souvent en rapport avec une atteinte laryngée (généralement évoluée et donc exceptionnellement occulte).

Néanmoins, des sauts de relais (*skip metastases*) sont rapportés jusqu'à 6 % des cas de cancers de cavité buccale [15]. Les *skip metastases* se traduisent par des métastases du niveau III ou IV sans atteinte ganglionnaire décelable dans les premiers relais.

3.2.2. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du stade ganglionnaire

Les métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé se présentent, par ordre de fréquence décroissant, sous forme d'adénopathie isolée et de stade N2a, d'adénopathies multiples homolatérales de stade N2b ou isolé de stade N1. Une atteinte bilatérale de type N2c ou N3 n'est observée que dans moins de 10 % des cas [16].

En cas d'adénopathie isolée, la détermination probabiliste du site primitif est réalisée en fonction du niveau ganglionnaire. La présence d'adénopathies multiples complexifie de facto la recherche probabiliste du cancer primitif en cas d'atteinte ganglionnaire dépassant plusieurs aires de drainage. Dans ces cas, l'immuno-histochimie et les techniques d'hybridation ou la PCR (*polymerase chain reaction*) peuvent contribuer à la recherche d'une étiologie et doivent être proposées de principe. Une confrontation de ces données moléculaires aux données anatomocliniques sera idéalement réalisée dans une démarche de caractérisation des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé dans les années à venir.

3.2.3. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr

Une présentation kystique que l'on pourrait définir comme une adénopathie comportant une coque régulière de 2 mm et de contenu liquide homogène, doit être distinguée d'une présentation nécrotique. Elle est évocatrice d'un cancer lié aux papillomavirus humain. Une révélation ou une augmentation de volume brutale chez un non-fumeur est également plus volontiers en faveur d'un cancer lié aux papillomavirus humains.

Une cytoponction permet la recherche des papillomavirus humain ou du virus d'Epstein-Barr sur étalement. La positivité de la recherche du statut HPV (immuno-histochimie avec marquage anti-p16, hybridation in situ, PCR, etc.) renforce la plausibilité d'un cancer oropharyngé en cas d'adénopathie de niveau II et fait privilégier une irradiation bilatérale au-delà d'un stade N2a en raison de la possibilité de drainage croisé notamment pour les cancers de base de langue occultes. La positivité d'une hybridation in situ/EBER (*Epstein-Barr encoding region*) ou plus rarement PCR (infection par le virus d'Epstein-Barr) fera évoquer un cancer du nasopharynx en cas de forme peu ou pas différenciée, a fortiori s'il s'agit d'une adénopathie de niveau 2b ou 5. La seule cytoponction est généralement jugée insuffisante en raison de possibilité de faux positif, en cas par exemple de kyste branchial bénin renfermant des cellules épithéliales et qui peut être confondu avec un authentique carcinome épidermoïde.

3.2.4. Détermination probabiliste du site primitif en fonction du sous-type histologique

Les carcinomes épidermoïdes représentent plus de 90 % des cancers des voies aérodigestives supérieures et plus de 75 % des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé. Cette histologie est majoritairement associée à des cancers de l'oropharynx, de la cavité buccale, du larynx ou de l'hypopharynx. Des carcinomes épidermoïdes peuvent également être rencontrés, mais de façon plus anecdotique, dans les sinus maxillaires et ethmoïdal, qui représentent 3 à 4 % des cancers de la tête et du cou. Les cancers de l'ethmoïde représentent 10 % des cancers des sinus de la face. Ce sont des adénocarcinomes dans 50 % des cas et dans 30 % des carcinomes épidermoïdes, a contrario des cancers du sinus maxillaire représentés dans 80 % des cas par des carcinomes épidermoïdes. Les extensions ganglionnaires sont relativement rares dans les cancers de l'ethmoïde et représentent moins de 10 % des cas. Les tumeurs des fosses nasales sont à 85 % des carcinomes épidermoïdes et à 5 % des esthésioneuroblastomes. Ces dernières ont une propension à atteindre les ganglions (niveau 2) de l'ordre de 25 %.

Certains carcinomes épidermoïdes peuvent être issus des glandes salivaires mais sont dans ces cas, dans leur immense majorité, dus à l'évolution ganglionnaire d'un cancer cutané de la face de type carcinome épidermoïde différencié d'origine cutanée, anciennement appelé spino-cellulaire. L'évolution ganglionnaire de ces cancers cutanés survenant volontiers chez le sujet âgé de plus de 65 ans ayant des antécédents d'exérèse de cancer localisé à la tempe, à la région auriculaire ou au front, se fait en premier lieu vers la parotide (adénopathie intra-parotidienne), ou le niveau IIb. La plupart des carcinomes des glandes salivaires sont des adénocarcinomes (ou d'autres tumeurs comme les carcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes mucoépidermoïdes, etc). Les extensions ganglionnaires de ces tumeurs sont rares, de l'ordre de 10 % ou moins et le diagnostic différentiel avec un carcinome épidermoïde est généralement aisé.

Le niveau de preuve d'une irradiation muqueuse « classique », a fortiori étendue, du nasopharynx à l'hypopharynx, est faible au regard de l'origine des adénocarcinomes. En effet, la probabilité que l'adénopathie soit issue d'un adénocarcinome de glande salivaire accessoire est extrêmement faible à triple titre : la faible propension aux métastases ganglionnaires, la plus grande probabilité de

ces formes dans la cavité buccale (palais, langue mobile, plancher), l'immuno-histochimie qui apporte théoriquement des éléments diagnostiques/étiologiques forts. De plus, les formes ganglionnaires basses (du niveau IV, sus-claviculaires) des adénocarcinomes doivent de principe évoquer une origine en dehors des voies aérodigestives supérieures. Il est probable que ces adénocarcinomes de présentation ganglionnaire ne relèvent que d'une chirurgie ganglionnaire, voire d'une radiothérapie adjuvante. Celle-ci ne serait alors que réalisée sur les volumes cibles ganglionnaires homolatéraux à l'exclusion des muqueuses. Les sarcomes métastasant exceptionnellement dans les relais ganglionnaires cervicaux et dans ces rares cas, sont des formes particulières (épithélioïdes, angiosarcomes), volontiers périphériques des membres et non du cou et sortent donc du cadre des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé.

Dans le cas des formes indifférenciées (où l'anamnèse et l'origine ethnique et par exemple la recherche du virus d'Epstein-Barr par hybridation in situ, ISH), l'apport d'un bilan d'imagerie exhaustif et de l'immuno-histochimie est essentiel.

3.2.4.1. Formes histopathologiques dans les études des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé dans la littérature.

Les séries rétrospectives publiées de métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé ont inclus des populations de patients hétérogènes (avec différents types histologiques, à savoir, des carcinomes épidermoïdes, des carcinomes indifférenciés et des adénocarcinomes) [10,17–25]. Compte tenu de l'histoire clinique radicalement différente des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes, évoquée ci dessus, il nous apparaît que la problématique des volumes muqueux et même ganglionnaires à irradier ne concerne en fait que les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes indifférenciés (avec une précaution particulière pour les formes de niveau IV).

Les adénocarcinomes de primitif inconnu se manifestant par une adénopathie cervicale correspondent d'après nous à une autre entité nosologique et ne relevant probablement pas d'une irradiation muqueuse étendue. Le cas des formes indifférenciées ne peut être exclu de la problématique métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé et il existe à ce jour peu d'arguments à notre connaissance pour traiter ces formes indifférenciées différemment des carcinomes épidermoïdes peu différenciés (on peut d'ailleurs trouver des carcinomes indifférenciés dans l'amygdale ou l'hypopharynx).

Il faut noter que la plupart des carcinomes épidermoïdes invasifs sont donnés sans autre indication histologique et peuvent être alors qualifiés de carcinomes épidermoïdes classiques. Cependant, il existe un nombre considérable de variants des carcinomes épidermoïdes, dont le remembrement est difficile, mais pour lesquels la démarche du Réseau d'expertise français des cancers ORL rares (Refcor) dans le cadre du plan Cancer et du soutien de l'Inca (institut national du cancer) aux tumeurs rares en 2008 a permis de souligner les spécificités aussi bien en termes de localisation de primitif que de pronostic (cf site Refcor et SFORL, Société française d'oto-rhino-laryngologie ; Fig. 1).

3.2.4.2. Sous-type histologique comme indicateur probabiliste du site primitif.

Si le site ganglionnaire atteint est le premier élément d'orientation probabiliste vers un site primitif et le carcinome épidermoïde l'histologie la plus fréquente en cas de métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé. En complément, l'étude du sous-type histologique (variant de carcinome épidermoïde) peut également être un indicateur du site primitif. Cette démarche intégrée permettrait d'affiner la sélection des volumes muqueux à irradier plutôt que d'avoir une systématique d'irradiation étendue des muqueuses, indépendamment des caractéristiques anatomiques et histologiques de l'adénopathie isolée.

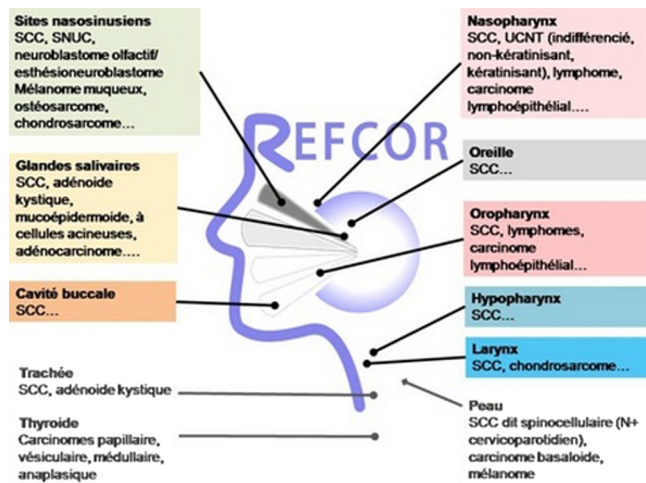


Fig. 1. Principaux types histologiques en fonction des sites anatomiques de la tête et du cou ; SCC : *squamous cell carcinoma* comprenant aussi bien les carcinomes épidermoïdes conventionnels que les variants des épidermoïdes ; UCNT : *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*, carcinome du nasopharynx classiquement indifférencié selon l'ancienne classification organisation mondiale de la santé OMS 3, mais avec des formes plus ou moins kératinisantes, moins volontiers associées au virus d'Epstein-Barr chez les sujets caucasiens selon l'ancienne classification de l'OMS 1 ou 2.

Par exemple, un ganglion cervical de la région postérieure, du niveau IIb ou V, indique un primitif possible dans le nasopharynx, d'autant plus s'il s'agit d'un carcinome peu différencié ou d'un carcinome lympho-épithélial, ou si le génome du virus Epstein-Barr (EBV) est trouvé dans le ganglion. Les niveaux Ia et Ib indiquent une tumeur possible dans la cavité buccale, en particulier si la ponction ganglionnaire révèle un carcinome épidermoïde. Par ailleurs, les ganglions parotidiens et rétro-auriculaires indiquent une tumeur de la parotide ou une tumeur de la peau comme site d'origine le plus probable.

Selon l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) en 2012, les carcinomes verruqueux sont situés respectivement dans 73 % et 11 % des cas dans la cavité buccale et le larynx. Les carcinomes à cellules fusiformes sont dans trois quarts des cas dans le larynx, puis par ordre décroissant dans l'hypopharynx et le tractus nasosinusal. Ils surviennent chez des sujets de 60 ans et sont liés au tabac dans 90 % des cas. Les carcinomes épidermoïdes papillaires sont par ordre décroissant situés dans le larynx, le tractus nasosinusal, l'oropharynx et sont dans ce dernier cas liés aux papillomavirus humains 6 et 11 avec une hybridation et un marquage anti-p16 souvent positifs. Les carcinomes adénosquameux sont par ordre décroissant situés dans le larynx, la cavité buccale, les sinus, le nasopharynx. Ils sont majoritairement liés au tabac, comportent une surexpression de p53 et ne sont pas liés aux papillomavirus humains. Les carcinomes épidermoïdes acantholytiques sont de diagnostic difficile en raison de leur aspect pseudo glandulaire et pseudo vasculaire. Ils concernent par ordre de fréquence décroissant la cavité buccale (lèvre vermillon, de pronostic plus favorable, langue), le larynx ou le tractus nasosinusal. Les carcinomes épidermoïdes basaloides sont par ordre décroissant de fréquence situés dans l'oropharynx (base de langue, amygdale) et dans ces cas sont liés aux papillomavirus humains. Ils ont volontiers une présentation métastatique ganglionnaire et un stade avancé au diagnostic. Les carcinomes indifférenciés sont volontiers liés au virus d'Epstein-Barr, rarement aux papillomavirus humains. Ils sont préférentiellement en rapport avec un site nasopharyngé mais peuvent être issus de sites pharyngolaryngés et de tous les sites des voies aérodigestives supérieures. Parmi ces carcinomes indifférenciés, une entité de description récente, les carcinomes indifférenciés de la ligne médiane (*middle line nut carcinomas*)

surviennent chez des sujets de moins de 50 ans et sont de pronostic très défavorable. Ils sont majoritairement issus du nasopharynx. Il est conseillé devant une métastase cervicale ganglionnaire sans primitif retrouvé indifférencié lié ou non aux papillomavirus humains, avec ou sans territoires minoritaires de carcinome épidermoïde différencié, de demander une immuno-histochimie anti-protéine nut et un FISH (*fluorescence in situ hybridation*) à la recherche du réarrangement caractéristique de cette entité. Les carcinomes épidermoïdes à inflexion neuroendocrine sont à considérer comme des carcinomes épidermoïdes après analyse immuno-histochimique éliminant un authentique carcinome neuroendocrine.

3.3. Traitement

La séquence de traitement n'est pas consensuelle. En effet, une cervicotomie exploratrice première avec curage ganglionnaire est fréquente en France. La discussion porte alors sur la réalisation d'une irradiation adjuvante.

Une radiothérapie de première intention, éventuellement potentialisée par chimiothérapie selon le stade ganglionnaire, suivie de curage en cas de reliquat clinique, ou de fixation sur la TEP-scanographie, est plus rarement pratiquée (ce d'autant plus qu'une cervicotomie avec curage permet un diagnostic anatomopathologique plus fiable qu'une seule cytoponction). Elle est indiquée lorsque la taille du ganglion et/ou l'état général du patient ne permettent pas un geste chirurgical. La biopsie chirurgicale du ganglion ou un prélèvement au trocard ne sont qu'exceptionnellement faits dans le but de confirmer le diagnostic avant de débuter un traitement. La mise en route d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie sur le seul argument d'une cytoponction est déconseillée du fait des difficultés d'interprétation et du risque de faux positif sur la cytoponction (SFORL : Bilan préthérapeutique des cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : Dr D. de Raucourt, Dr S. Morinière).

3.3.1. Chirurgie ganglionnaire/curage

L'étendue du curage est fonction du stade initial et en cas de traitement non chirurgical premier de la réponse ganglionnaire à ce traitement. En cas de curage premier, il n'est plus recommandé de pratiquer un curage radical systématique et un curage conservateur ou radical modifié est souvent préconisé. En cas de traitement non chirurgical premier, une biopsie ganglionnaire ou idéalement une adénectomie est nécessaire afin de confirmer le diagnostic. En ce qui concerne le traitement des reliquats ganglionnaires lorsqu'une stratégie radiothérapie première plutôt qu'un curage premier est choisie, le curage est alors orienté par l'imagerie réalisée après l'irradiation [26]. Il n'y a pas de recommandation sur l'étendue du curage mais il est habituel de faire un curage limité à la zone anatomique du reliquat ganglionnaire vu sur la TEP. Des études sont en cours afin de déterminer si l'absence de fixation sur la TEP permet de surseoir à un geste chirurgical.

3.3.2. Radiothérapie

3.3.2.1. Irradiation ganglionnaire. Les métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé de stade cN1 ou pN1 sans rupture capsulaire peuvent être traitées par modalité thérapeutique unique, à savoir un curage sélectif ou une irradiation, car une irradiation adjuvante ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à un curage seul en termes de contrôle ganglionnaire et muqueux ni de survie globale [27,28]. Pour ces patients, une radiothérapie de rattrapage peut être envisagée en cas de récurrence ganglionnaire [4]. Cependant, les séries permettant de proposer cette stratégie comportent moins de 20 patients. La présence de nécrose, la notion d'engainements périmerveux (sur la pièce de curage) ou autres critères histopronostiques défavorables peuvent faire discuter un traitement complémentaire.

En cas d'adénopathie de stade N2a (de plus de 3 cm de diamètre), les données sont controversées. Dans la série de Iganej, le taux de contrôle tumoral était de seulement 81 % après curage ganglionnaire pour des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé de stade pN1 ou pN2a sans rupture capsulaire contre 89 % après une association thérapeutique. Le traitement optimal et en particulier le rapport bénéfice risque d'une irradiation après un curage (volumes cibles ganglionnaires et muqueux à définir) dans cette situation restent à définir au cas par cas [52].

Plusieurs études rétrospectives de patients traités pour métastase cervicales ganglionnaire sans primitif retrouvé avec ou sans curage ganglionnaire cervical ont suggéré que les rechutes cervicales seraient plus fréquentes que l'émergence d'un primitif muqueux de la tête et du cou [5,24,29,30]. Le taux de contrôle ganglionnaire varie entre 67 % et 100 % et celui de survie à cinq ans entre 41 % et 79 % après curage étendu suivi de radiothérapie, soit limitée au site ganglionnaire atteint et à l'axe muqueux, soit étendue aux deux côtés et à l'axe muqueux [31,32]. Pour des cancers évolués (des stades N2b-N3), un traitement radiochirurgical est supérieur à la chirurgie ou la radiothérapie seule mais la séquence optimale n'est pas consensuelle [33]. Pour ces stades et en cas de rupture capsulaire, une irradiation ganglionnaire est quasi systématique après la chirurgie, au moins dans le site ganglionnaire opéré. En revanche, la latéralisation des volumes ganglionnaires est discutée et les volumes cibles muqueux sont très variables selon les institutions et situations cliniques.

3.3.2.2. Volumes cibles ganglionnaires.

3.3.2.2.1. Irradiation ganglionnaire unilatérale contre bilatérale.

Une seule étude randomisée, menée par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et le groupe oncologie radiothérapie de tête et du cou (Gortec), a évalué, à notre connaissance, si la durée de vie sans maladie obtenue par une irradiation cervicale homolatérale pourrait être équivalente à celle obtenue par une irradiation plus étendue comprenant la muqueuse et les ganglions cervicaux bilatéraux. Cette étude a été fermée prématurément pour défaut d'inclusions (V Grégoire, ClinicalTrials.gov NCT00047125). Une revue de la littérature suggère un meilleur taux contrôle locorégional après résection ganglionnaire et irradiation cervicale bilatérale par rapport à une irradiation homolatérale [3,31].

En outre, l'analyse des données de la littérature suggère que les patients traités par un curage ganglionnaire cervical et une irradiation bilatérale du cou et de l'axe du pharynx auraient une probabilité plus élevée de contrôle locorégional et de survie par rapport à ceux ayant un curage ganglionnaire cervical suivi d'une irradiation homolatérale ou d'une radiothérapie seule [3]. Des marges de résection saines, une radiothérapie adjuvante bilatérale du cou et des muqueuses des voies aérodigestives supérieures, une radiothérapie non retardée, l'absence d'extension extra-capsulaire sont des facteurs pronostiques indépendants de survie [31,34,35]. En revanche, Weir et al. ont comparé les résultats de 85 patients traités par irradiation localisée ganglionnaire des niveaux cervicaux initialement atteints par rapport à 59 patients traités par irradiation ganglionnaire et muqueuse [18]. Il n'y avait aucune différence de probabilité de survie à cinq ans entre les deux groupes de traitement, avec néanmoins plus de cancers primitifs (six contre un) dans le groupe traité par irradiation cervicale unilatérale seule. Dans la série de Grau et al., 26 patients avaient reçu une irradiation du cou homolatérale seulement et 277 patients irradiation bilatérale élective du cou et des muqueuses [5]. Les patients traités par irradiation cervicale unilatérale avaient un risque relatif accru de 1,9 ($p=0,05$) de rechute sus-claviculaire (souvent de traitement de rattrapage difficile).

Ligey et al. ont retrouvé également des taux de survie globale similaires à cinq ans après des irradiations postopératoires, unilatérale

Tableau 1

Résultats des études sur la radiothérapie unilatérale ou bilatérale.

Médiane	Irradiation ganglionnaire unilatérale	Irradiation ganglionnaire bilatérale
Références	Sinnathamby et al., 1997 [24] Grau et al., 2000 [5] Reddy et al., 1997 [44] Glynn-Jones, 1990 [45] Weir et al., 1995 [36] Marcial-Vega et al., 1990 [46]	Grau et al., 2000 [5] Reddy et al., 1997 [44] Colletier et al., 1998 [30] Marcial-Vega et al., 1990 [46] Strojan et al., 1998 [13] Medini et al., 1998 [47] Lefebvre et al., 1990 [48] Maulard et al., 1992 [49] Davidson et al., 1994 [50] Nguyen et al., 1994 [42] Harper et al., 1990 [51]
Taux moyen de primitif métachrones des muqueuses des voies aérodigestives supérieures	8 % (5–44)	10 % (2–13)
Taux moyen de récurrence au niveau du cou	52 % (31–63)	19 % (8–49)
Taux moyen de dissémination métastatique à distance	38 % Glynn-Jones, 1990 [45]	19 % (11–23)
Survie globale moyenne à cinq ans	37 % (22–41)	50 % (34–63)

(59 patients) et bilatérale (36 patients), respectivement 22 % et 23 % [37]. Le taux de rechute ganglionnaire était de 34 % après irradiation cervicale unilatérale et 25 % après irradiation bilatérale, sans différence significative ($p=0,21$). Un cancer primitif occulte est survenu chez 12 % après l'irradiation unilatérale et 6 % après l'irradiation bilatérale.

Compte tenu de la morbidité induite par l'irradiation cervicale ganglionnaire bilatérale et les sites putatifs des muqueuses, il semble prudent de déterminer si cette dernière approche pourrait être réservée à un sous-ensemble défini de patients. Les données sur séries rétrospectives les plus récentes tendent à suggérer que l'irradiation homolatérale est d'indication croissante et pourrait être suffisante [37,38] (Tableau 1, Fig. 2).

Il ressort de la littérature qu'une irradiation bilatérale améliore d'au moins dix points le contrôle ganglionnaire et diminue par deux l'émergence de cancers primitifs. Cependant, ce bénéfice sur le contrôle locorégional ne se traduit pas en avantage de survie. La réalisation de traitements de rattrapage est probablement une

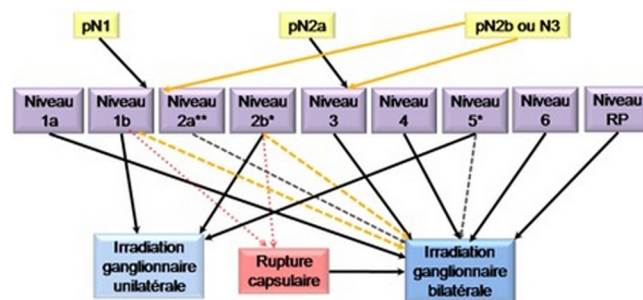


Fig. 2. Uni- ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires en fonction du niveau et du stade ganglionnaires. Les atteintes N2c (TNM) font l'objet d'une irradiation bilatérale.

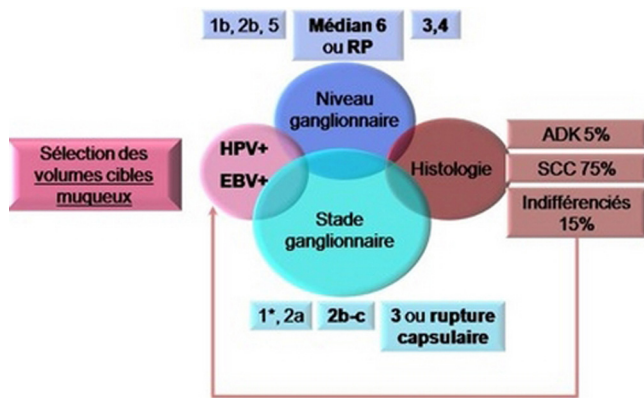


Fig. 3. Uni- ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires selon le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut selon les papillomavirus humains (HPV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et l'histologie. RP : rétropharyngé ; ADK : adénocarcinome ; SCC : carcinome épidermoïde ; en gras : bilatéralité des volumes cibles anatomocliniques ; * : irradiation ou curage sélectif.

explication à l'absence de gain en survie par une irradiation étendue et est à examiner plus précisément dans les études ultérieures.

En pratique, une irradiation unilatérale semble pouvoir être discutée pour certains niveaux ganglionnaires et stades mais elle ne semble pas appropriée pour des patients présentant des métastases ganglionnaires bilatérales ni pour des niveaux ou éléments additionnels (papillomavirus humains, virus d'Epstein-Barr, variant) suggérant un primitif de drainage bilatéral. L'unilatéralité doit être très prudemment mesurée en cas d'invasion massive unilatérale (nombre et territoires des métastases ganglionnaires) ou de grade histologique défavorable.

3.3.2.2. Étendue des volumes cibles ganglionnaires. Dans le cas d'adénopathies multiples dans plusieurs niveaux ganglionnaires, une réduction des volumes muqueux irradiés peut être plus difficile à argumenter. Une proposition de volumes cibles ganglionnaires est ci-dessous indiquée sur la base de l'argumentaire précédemment développé. Une proposition de l'unilatéralité ou bilatéralité des volumes cibles ganglionnaires selon le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr et l'histologie est illustrée Fig. 3.

3.3.2.3. Volumes cibles muqueux. Cette question est extrêmement peu abordée dans la littérature actuellement. L'irradiation muqueuse intéresse habituellement les volumes muqueux étendus du nasopharynx à l'hypopharynx et comprend ainsi oropharynx et larynx en totalité. L'irradiation de la cavité buccale n'est habituellement pas mentionnée et il est donc difficile d'en préciser les indications à travers la littérature. Les sinus et les aires concernées par les glandes salivaires ne sont pas irradiés. La morbidité d'une irradiation pan-muqueuse pharyngée du nasopharynx à l'hypopharynx est élevée avec plus de 50% de mucites aiguës de grade 3.

Compte tenu du fait que la majorité des cancers primitifs inconnus issus de sites oropharyngés, certaines institutions ont opté dès les années 1990 pour une exclusion du larynx et de l'hypopharynx des volumes irradiés [6,39].

Adénocarcinomes exclus, les carcinomes épidermoïdes mentionnés sans autre précision dans les études métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé ont potentiellement une histoire naturelle différente selon qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde classique ou d'un variant (comprenant les basaloides, les sarcomatoïdes autrement nommés à cellules fusiformes). Or, ces variants ont des sites d'origine variables et sont variablement liés au terrain et au statut selon les papillomavirus humains et le virus d'Epstein-Barr. La caractérisation d'un de ces sous-types a

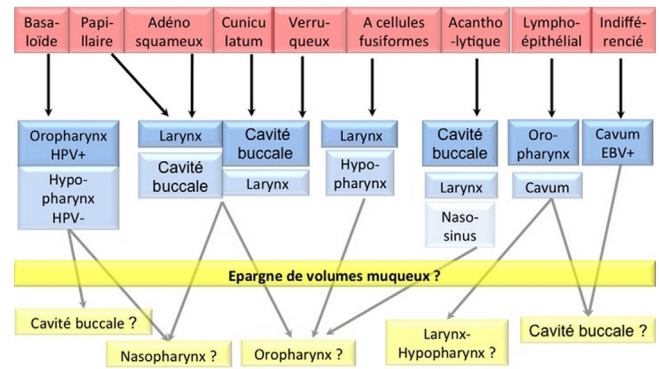


Fig. 4. Variants histologiques et site primitif supposé. Les variants des carcinomes épidermoïdes comprennent les carcinomes verruqueux, les carcinomes à cellules fusiformes (anciennement nommés carcinomes sarcomatoïdes), les carcinomes adéno-squameux, les carcinomes indifférenciés, les carcinomes épidermoïdes basaloides, les carcinomes épidermoïdes papillaires, les carcinomes épidermoïdes acantholytiques. Les carcinomes lymphoépithéliaux (autrement nommés carcinomes indifférenciés de type nasopharyngien pour éviter une confusion avec un lymphome) sont des carcinomes indifférenciés ou peu différenciés avec infiltrat lymphocytaire. Ils sont ou non rattachés aux carcinomes épidermoïdes selon les sources. Ces sous-types sont aussi caractérisés par statut selon les papillomavirus humains. Ainsi, les carcinomes épidermoïdes classiques, basaloides, papillaires sont volontiers liés aux papillomavirus humains et dans 85% avec un HPV16. De haut en bas : du plus probable au plus rare.

donc potentiellement des implications thérapeutiques en terme de sélection des volumes cibles muqueux notamment.

La Fig. 4 montre ainsi l'origine des variants de cancers épidermoïdes selon le Refcor en 2008, et pose la question d'une épargne de certains volumes muqueux.

3.3.2.4. Techniques d'irradiation. La technique d'irradiation classique comportait des faisceaux latéraux opposés étendu du nasopharynx en haut (mi sphénoïde) au cartilage thyroïde, en dessous duquel était utilisé un faisceau antérieur irradiant les aires sus-claviculaires avec une brique médiane cachant le larynx et l'hypopharynx [6]. Cette technique ne permettant pas une épargne des glandes salivaires, plusieurs institutions ont ensuite utilisé la RCMI dans cette indication en gardant la logique d'épargne laryngée pour préserver la fonction de déglutition et éviter des sténoses œsophagiennes [39].

L'équipe du MD Anderson Cancer Center a rapporté des taux de non émergence d'un primitif muqueux, de contrôle ganglionnaire et de survie à cinq ans par RCMI respectivement de 98%, 94% et 89% [40]. Il faut pour ces études un recul d'au moins cinq ans pour pouvoir réellement observer l'émergence d'un primitif. L'irradiation conventionnelle et la RCMI donne des résultats identiques en termes de toxicité aiguë. Cependant, la RCMI améliore potentiellement la qualité de vie en diminuant le taux de xérostomie mais aussi de dysphagie et de fibrose, comme l'a suggéré l'étude de Nutting et al. pour des cancers de primitif connu [41]. Le contrôle local dépend étroitement de la définition des volumes cibles. Des volumes muqueux inutilement grands doivent être pros- crits, même par RCMI, au risque de ne pas pouvoir réaliser une épargne des organes à risque (toxicité s'y rapportant) et de préserver la qualité de vie à long terme.

Les bénéfices attendus d'une RCMI sont une meilleure épargne des organes à risque et une amélioration de la qualité de vie. Principalement, grâce à l'épargne des parotides avec une diminution de la xérostomie (effet secondaire tardif), plexus brachial, moelle, mandibule etc., mais la technique d'irradiation n'influence pas la définition des volumes cibles ganglionnaires ni muqueux.

Par ailleurs, Lige y et al. ont montré un meilleur taux de contrôle locorégional avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou la RCMI qu'avec la radiothérapie bidimensionnelle

chez 95 patients traités entre 1990 et 2007 (78% contre 40%, $p = 0,026$) [37]. Néanmoins, il peut y avoir un biais de sélection dans ces études rétrospectives : la plupart des patients qui ont reçu une radiothérapie bidimensionnelle ont été traités il y a plus de 20 ans, lorsque les procédures de diagnostic étaient moins sophistiquées et des métastases à distance ont pu ne pas être détectées. Compte tenu de la supériorité la RCMi dans la couverture du volume cible et de l'épargne des organes à risque, celle-ci peut être bénéfique pour les patients ayant des métastases cervicales ganglionnaires sans primitif retrouvé surtout si l'irradiation des muqueuses et du cou controlatéral est prescrite. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle a été comparée à la RCMi : il n'y avait pas de différence significative survie globale ni de contrôle locorégional entre les deux techniques d'irradiation [42,43].

Deux études ont cependant montré une amélioration de la thérapeutique avec la RCMi par rapport à l'irradiation classique, en particulier sur l'épargne de dose de la glande parotide controlatérale et des structures de l'oreille interne et moyenne homolatérale [43]. L'incidence de la xérostomie tardive grave était de 58% avec la radiothérapie classique et de 11% avec la RCMi. De même la toxicité œsophagienne de grade de 3 et plus (alimentation uniquement liquide) passe de 42% à 17% avec la RCMi, confirmé lors de la fibroscopie œsogastroduodénale six mois après le traitement (après un an de 33% contre 0%). La RCMi démontre également son efficacité sur l'ensemble des cas de toxicité en passant de grade 3 et plus en passant de 63% avec irradiation classique contre 29%, [43]. En outre, dans une étude comparative, aucune différence de toxicité aiguë des muqueuses de grade 3 n'a été observée entre les deux techniques de radiothérapie, contrairement à la xérostomie de grade 3 (53,4% contre 11,8%), à la dysphagie (26,7% contre 0%) et à la fibrose cutanée (26,7% contre 0%) à six mois [42].

4. Conclusion

Les métastases cervicales ganglionnaires cervicales sans primitif retrouvé de niveau cervical nécessitent une redéfinition des volumes cibles ganglionnaires mais aussi muqueux sur la base de quatre éléments de décision principaux : le niveau ganglionnaire, le stade ganglionnaire, le statut HPV ou EBV et les données immunohistochimiques (notamment pour les carcinomes indifférenciés) et les variants histologiques des carcinomes épidermoïdes (Fig. 3), les adénocarcinomes devant être exclus de ces séries de patients. L'indice thérapeutique peut être optimisé par une sélection personnalisée prudente des volumes cibles irradiés de façon prioritaire avec modulation d'intensité pour limiter la toxicité tardive [44].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Comess MS, Beahrs OH, Dockerty MB. Cervical metastasis from occult carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1957;104:607–17.
- [2] Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol* 2009;11:340–8.
- [3] Nieder C, Grégoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:727–33.
- [4] Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:743–9.
- [5] Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2000;55:121–9.
- [6] Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998;20:739–44.
- [7] Rödel RMW, Matthias C, Blomeyer BD, Wolff HA, Jung K, Christiansen H. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:662–9.
- [8] Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405–9.
- [9] Grégoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2000;56:135–50.
- [10] Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc Eufos Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2002;259:325–33.
- [11] Boscolo-Rizzo P, Da Mosto MC, Gava A, Marchiori C. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: analysis of 82 cases. *Orl J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec* 2006;68:189–94.
- [12] Aslani M, Sultanem K, Voung T, Hier M, Niazi T, Shenouda G. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head Neck* 2007;29:585–90.
- [13] Strojanc P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumour. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 1998;49:33–40.
- [14] Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446–9.
- [15] Lodder WL, Sewnaik A, den Bakker MA, Meeuwis CA, Kerrebijn JDF. Selective neck dissection for N0 and N1 oral cavity and oropharyngeal cancer: are skip metastases a real danger? *Clin Otolaryngol* 2008;33:450–7.
- [16] Strojanc P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck* 2013;35:123–32.
- [17] Kirschner MJ, Fietkau R, Waldfahrer F, Iro H, Sauer R. Therapy of cervical lymph node metastases of unknown primary tumor. *Strahlenther Onkol* 1997;173:362–8.
- [18] Vaamonde P, Martín Martín C, del Río Valeiras M, Labella Caballero T. A study of cervical metastases from unknown primary tumor. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2002;53:601–6.
- [19] Yalin Y, Pingzhang T, Smith GI, Ilankovan V. Management and outcome of cervical lymph node metastases of unknown primary sites: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:484–7.
- [20] Talmi YP, Wolf GT, Hazuka M, Krause CJ. Unknown primary of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1996;110:353–6.
- [21] Oen AL, de Boer MF, Hop WC, Knegt P. Cervical metastasis from the unknown primary tumor. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1995;252:222–8.
- [22] Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, Bäck L, Mäkitie A, Pulkkinen J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002;122:569–74.
- [23] Tong CC, Luk MY, Chow SM, Ngan KC, Lau WH. Cervical nodal metastases from occult primary: undifferentiated carcinoma versus squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002;24:361–9.
- [24] Sinnathambay K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol R Coll Radiol* 1997;9:322–9.
- [25] Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:291–6.
- [26] Thariat J, Hamoir M, Janot F, de Mones E, Marcy PY, Carrier P, et al. Place du curage ganglionnaire après chimioradiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures avec atteinte ganglionnaire initiale (nasopharynx exclu). *Cancer Radiother* 2009;13:758–70.
- [27] Suárez C, Llorente JL, Nuñez F, Diaz C, Gomez J. Neck dissection with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:3–9.
- [28] Rodrigo JP, Maseda E, Maldonado M, Aldama P, Puente M, Llorente JL, et al. Efficacy of postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a prospective randomised clinical trial. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2004;55:415–9.
- [29] Fernández JA, Suárez C, Martínez JA, Llorente JL, Rodrigo JP, Alvarez JC. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:158–63.
- [30] Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998;20:674–81.
- [31] Jereczek-Fossa BA, Jasse J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004;30:153–64.
- [32] Strojanc P, Ferlito A, Langendijk JA, Corry J, Woolgar JA, Rinaldo A, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head Neck* 2013;35:286–93.
- [33] Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 2011;32:286–90.

- [34] Beldi D, Jereczek-Fossa BA, D'Onofrio A, Gambaro G, Fiore MR, Pia F, et al. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1051–8.
- [35] Huang CC, Tseng FY, Yeh TH, Wen YH, Hsu CJ, Ko JY, et al. Prognostic factors of unknown primary head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:429–35.
- [36] Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206–11.
- [37] Ligez A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, et al. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol* 2009;93:483–7.
- [38] Perkins SM, Spencer CR, Chernock RD, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:656–61.
- [39] Lu H, Yao M, Tan H. Unknown primary head and neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: to what extent the volume should be irradiated. *Oral Oncol* 2009;45:474–9.
- [40] Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head and neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1005–10.
- [41] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.
- [42] Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1158–66.
- [43] Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li BQ, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head and neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:346–52.
- [44] Maingon P, Créhange G, Chamois J, Khoury C, Truc G. Radiothérapie avec modulation d'intensité pour les cancers de la tête et du cou: le standard. *Cancer Radiother* 2011;15:473–6.
- [45] Glynn-Jones RG, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:289–94.
- [46] Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:919–28.
- [47] Medini E, Medini AM, Lee CK, Gapany M, Levitt SH. The management of metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary. *Am J Clin Oncol* 1998;21:121–5.
- [48] Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Van JT, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg* 1990;160:443–6.
- [49] Maulard C, Housset M, Brunel P, Rozec C, Ucla L, Delanian S, et al. [Primary cervical lymph nodes of epidermoid type. Results of a series of 123 patients treated by the association surgery-radiotherapy or irradiation alone]. *Ann Otolaryngol Chir Cervico Faciale Bull* 1992;109:6–13.
- [50] Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994;168:395–9.
- [51] Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck* 1990;12:463–9.
- [52] Iganej S, Kagan R, Anderson P, Rao A, Tome M, Wang R, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head Neck* 2002;24:236–46.